

Monographie de produit
avec renseignements destinés aux patients

Pr **ZIIHERA®**

zanidatamab pour injection

Anticorps bispécifique produit dans des cellules ovariennes de hamster (CHO) par la technique de l'ADN recombinant

Poudre pour solution pour perfusion intraveineuse

300 mg de zanidatamab/fiole

Antinéoplasique

ZIIHERA en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) HER2-positif (IHC 3+) localement avancé non résécable ou métastatique et précédemment traité,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur ZIIHERA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5^e étage, Waterloo Exchange
Dublin, Irlande D04 EW57

Date d'approbation :
le 15 janvier 2026

Importé par :

Jazz Pharmaceuticals Canada Inc.
4080 Confederation Parkway, bureau 602
Mississauga, Ontario L5B 0G1

Numéro de contrôle : 296499

ZIIHERA est une marque déposée de Zymeworks BC Inc.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1. Indications.....	5
1.1. Pédiatrie	5
1.2. Gériatrie	5
2. Contre-indications	5
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	5
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3. Reconstitution	8
4.4. Administration.....	9
4.5. Dose oubliée.....	9
5. Surdose	10
6. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement.....	10
7. Mises en garde et précautions	10

Appareil cardiovasculaire.....	10
Conduite et utilisation de machines	11
Santé reproductive	11
Système immunitaire.....	11
7.1. Populations particulières.....	12
7.1.1. Grossesse.....	12
7.1.2. Allaitement	12
7.1.3. Enfants et adolescents.....	12
7.1.4. Personnes âgées	12
8. Effets indésirables.....	12
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation.....	18
9. Interactions médicamenteuses.....	18
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3. Interactions médicament-comportement	18
9.4. Interactions médicament-médicament	18
9.5. Interactions médicament-aliment	18
9.6. Interactions médicament-plante médicinale.....	18
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire	18
10. Pharmacologie clinique	18
10.1. Mode d'action	18
10.2. Pharmacodynamie.....	18
10.3. Pharmacocinétique	19
10.4. Immunogénicité	20
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	20
12. Particularités de manipulation du produit	21
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	22

13. Renseignements pharmaceutiques.....	22
14. Études cliniques.....	22
14.1. Études cliniques par indication.....	22
Cancer des voies biliaires HER2-positif (IHC 3+) localement avancé ou métastatique non résécable, traité précédemment	22
16. Toxicologie non clinique	23
Renseignements destinés aux patients.....	25

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

ZIIHERA (zanidatamab pour injection), en monothérapie, est indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) HER2-positif (IHC 3+) localement avancé non résécable ou métastatique et précédemment traité (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

L'autorisation de mise en marché avec conditions repose sur le taux de réponse objective et sur la durée de la réponse. Une amélioration de la survie n'a pas encore été établie (voir [14 Études cliniques](#)).

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Aucun ajustement de la dose n'est requis dans cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2. Contre-indications

ZIIHERA est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, [Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Toxicité embryofœtale : L'exposition à ZIIHERA pendant la grossesse peut causer des effets néfastes chez l'enfant à naître. Il faut mettre les patients au courant de ce risque et de la nécessité d'une contraception efficace (voir [7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive, 7.1 Populations particulières](#)).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Sélection des patients

Réserver le traitement aux patients qui présentent un cancer des voies biliaires HER2-positif localement avancé ou métastatique non résécable, caractérisé par une surexpression de la protéine HER2 dans les échantillons tumoraux, définie comme un score de 3+ par l'immunohistochimie (IHC).

Prémédication

Administrer une prémédication à tous les patients 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de ZIIHERA pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion. La prémédication recommandée comprend un corticoïde, un antihistaminique et un antipyrétique (voir [7 Mises en garde et précautions, Réactions liées à la perfusion](#)).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La dose de ZIIHERA recommandée est de 20 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines (tous les 14 jours), tant que dure l'absence de progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Pour la durée des perfusions, voir Tableau 5.

Ajustement posologique

Modifications posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche

Évaluer la fonction ventriculaire gauche au départ et régulièrement pendant le traitement. Les modifications posologiques recommandées en cas de dysfonction de la FEVG sont affichées au tableau 1.

Tableau 1 – Modifications posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche

Dysfonction ventriculaire gauche (voir <u>7 Mises en garde et précautions</u>)	Sévérité	Modification du traitement
	Baisse absolue d'au moins 16 points de pourcentage de la FEVG par rapport à la FEVG préthérapeutique ou FEVG inférieure à 50 % et baisse absolue d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la FEVG préthérapeutique	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre le traitement par ZIIHERA pendant au moins 4 semaines.• Réévaluer la FEVG avant la fin des 4 semaines.• Réinstaurer le traitement au bout de 4 à 8 semaines, si la FEVG se normalise et la baisse absolue est \leq 15 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale.• Si la FEVG ne se rétablit pas assez, son écart par rapport à la valeur initiale demeurant supérieur à 15 points de pourcentage, cesser le traitement de façon définitive.
	Insuffisance cardiaque congestive symptomatique confirmée	<ul style="list-style-type: none">• Cesser le traitement par ZIIHERA de façon définitive.

Modifications posologiques en cas de réactions liées à la perfusion

La prise en charge des réactions liées à la perfusion pourrait nécessiter la réduction de la vitesse de perfusion, l'interruption des doses ou l'arrêt définitif du traitement par ZIIHERA, tel que décrit au tableau 2 (voir 7 Mises en garde et précautions, Réactions liées à la perfusion).

Tableau 2 – Modification de la dose et de la durée des perfusions en cas de réactions liées à la perfusion

Réactions liées à la perfusion	Sévérité	Modification du traitement
(voir 7 Mises en garde et précautions)	Légère (de grade 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire la vitesse de perfusion de 50 %. • Commencer les perfusions subséquentes à cette vitesse réduite. • La vitesse de perfusion des perfusions de ZIIHERA subséquentes pourra être augmentée graduellement jusqu'à la vitesse ayant précédé l'apparition des symptômes, selon la tolérance du patient.
	Modérée (de grade 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser la perfusion immédiatement. • Administrer un traitement approprié. • Une fois les symptômes résolus, recommencer la perfusion à une vitesse réduite de 50 %. • La vitesse de perfusion des perfusions subséquentes pourra être augmentée graduellement jusqu'à la vitesse ayant précédé l'apparition des symptômes, selon la tolérance du patient.
	Sévère (de grade 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser la perfusion immédiatement. • Administrer promptement un traitement approprié. • Éviter de recommencer la perfusion pendant le même cycle même si les signes et symptômes se dissipent. • Une fois les symptômes résolus, recommencer le traitement au moment prévu pour la prochaine dose, à une vitesse de perfusion réduite de 50 %. • Cesser le traitement de façon définitive en présence de réactions de grade 3 récurrentes.
	Menaçant le pronostic vital (de grade 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser la perfusion immédiatement. • Administrer promptement un traitement approprié. • Cesser le traitement de façon définitive.

Modifications posologiques en cas de pneumonite

La prise en charge d'une pneumonite pourrait nécessiter l'arrêt du traitement, tel que décrit au tableau 3.

Tableau 3 – Modifications posologiques en cas de pneumonite

Pneumonite	Sévérité	Modification du traitement
	De grade \geq 2 confirmée	• Cesser le traitement de façon définitive.

4.3. Reconstitution

Produits parentéraux :

ZIIHERA se présente dans des fioles à dose unique.

ZIIHERA doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables, puis dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % pour la perfusion.

Il faut utiliser une technique aseptique pour la reconstitution et la dilution de ZIIHERA.

- Calculer la dose de ZIIHERA recommandée en fonction du poids du patient pour déterminer le nombre de fioles requis.
- Sortir la/les fioles du réfrigérateur et la/les laisser atteindre la température ambiante.
- Reconstituer le contenu de chaque fiole avec 5,7 mL d'eau stérile pour préparations injectables de façon à obtenir une concentration de 50 mg/mL dans un volume extractible de 6,0 mL (voir Tableau 4).
- Faire tourner la fiole doucement jusqu'à dissolution complète. Éviter d'agiter la fiole vigoureusement. La reconstitution ne devrait pas demander plus de 10 minutes.
- Une fois la solution reconstituée, la laisser reposer pour permettre aux bulles de se dissiper.
- Vérifier si des particules sont visibles ou si la coloration est anormale. La solution obtenue après reconstitution devrait être incolore ou légèrement jaunâtre, limpide ou légèrement opalescente, essentiellement exempte de particules visibles. Jeter la fiole de solution reconstituée si une coloration anormale ou des particules sont observées.
- Le produit ne contient aucun agent de conservation. Utiliser la solution reconstituée de ZIIHERA immédiatement ou la conserver à la température ambiante ou au réfrigérateur (température de 2 °C à 8 °C) pendant 4 heures au maximum (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

Tableau 4 – Reconstitution

Format de la fiole	Volume d'eau stérile à ajouter à la fiole	Volume approximatif disponible	Concentration par mL
20 mL	5,7 mL	6,0 mL	50 mg/mL

Instructions pour la dilution

- Prélever de chaque fiole le volume nécessaire pour la dose calculée.
- Ajouter lentement ce volume de solution à une poche de perfusion de taille appropriée contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %. La concentration finale de la

solution diluée devrait se situer entre 0,4 mg/mL et 6,0 mg/mL.

- Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Éviter de l'agiter.
- La solution pour la perfusion doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. Advenant la présence de particules ou une coloration anormale, il faut jeter la solution.
- Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la/les fiole/s.
- Utiliser la solution immédiatement après dilution ou la conserver à la température ambiante pendant 12 heures au maximum ou au réfrigérateur (température de 2 °C à 8 °C) pendant 24 heures au maximum. Ces durées maximales de conservation commencent au moment de la reconstitution (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).
- La compatibilité de la solution diluée de ZIIHERA avec le matériel utilisé pour l'administration intraveineuse a été démontrée dans les cas suivants :
 - Poche pour perfusion intraveineuse : Polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), acétate d'éthyle-vinyle (EVA), polypropylène (PP) et copolymère d'éthylène-propylène.
 - Tubulures de perfusion : Polychlorure de vinyle / phtalate de bis(2-éthylhexyle) (PVC/DEHP), polyuréthane (PUR), acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS) doublé de polyéthylène (PE).
 - Filtres intégrés : Filtre de solution fait de polyéthersulfone (PES), filtre d'air fait de polyfluorure de vinylidène (PVDF).
 - Dispositifs de transfert en circuit fermé : acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS), copolymère acrylique, polycarbonate (PC), polyisoprène (PI), polyester, polypropylène (PP), polytétrafluoréthylène (PTFE), silicone et acier inoxydable.

4.4. Administration

- Administrer ZIIHERA par perfusion intraveineuse, avec un filtre ayant des pores dont le diamètre est de 0,2 à 0,22 micromètre.
- Éviter d'administrer par bolus intraveineux ou en une seule injection bolus rapide.
- Il faut éviter de coadministrer ZIIHERA et d'autres médicaments simultanément dans la même tubulure intraveineuse.

Tableau 5 – Durées recommandées pour les perfusions de ZIIHERA

Dose	Durée des perfusions
Première et deuxième	120 à 150 minutes
Troisième et quatrième	90 minutes, si les perfusions précédentes ont été bien tolérées
Doses subséquentes	60 minutes, si les perfusions précédentes ont été bien tolérées

4.5. Dose oubliée

Advenant l'omission d'une dose de ZIIHERA, administrer la dose prévue le plus tôt possible. Rajuster le calendrier posologique de façon à maintenir un intervalle de 2 semaines entre les doses.

5. Surdose

La dose maximale testée lors des études cliniques était de 30 mg/kg. Dans le cas d'une surdose, il faut surveiller de près l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables et instaurer un traitement symptomatique approprié, au besoin.

Pour obtenir l'information la plus récente concernant le traitement d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 6 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour solution, 300 mg de zanidatamab	acide succinique, eau pour préparations injectables, polysorbate 20, saccharose, succinate sodique anhydre (succinate disodique)

ZIIHERA contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui en fait un médicament essentiellement « sans sodium ».

Description

Chaque boîte de ZIIHERA contient deux fioles unidoses de 20 mL faites de verre de type I, munies d'un bouchon en chlorobutyle et d'un capuchon rabattable.

7. Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

Le traitement par ZIIHERA doit être instauré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de patients cancéreux.

Appareil cardiovasculaire

Dysfonction ventriculaire gauche

Des cas de baisse de la FEVG ont été signalés chez des patients prenant des médicaments qui inhibent l'activité de HER2, y compris ZIIHERA (voir 8 Effets indésirables). Évaluer la FEVG avant l'instauration du traitement par ZIIHERA et régulièrement pendant le traitement. Interrompre le traitement par ZIIHERA

ou le cesser de façon définitive, selon la sévérité de l'effet indésirable (voir [Tableau 1 Modifications posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche](#)).

L'innocuité de ZIIHERA n'a pas été établie chez les patients dont la fraction d'éjection est inférieure à 50 % au départ ou ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative.

Appareil respiratoire

Pneumonite

Des cas de pneumonite ont été signalés chez des patients prenant des produits médicinaux qui inhibent l'activité de HER2, y compris ZIIHERA (voir [8 Effets indésirables](#)). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de pneumonite chez les patients. Advenant la survenue d'une pneumonite de grade ≥ 2 confirmée, il faudra cesser le traitement de façon définitive (voir [Tableau 3 Modifications posologiques en cas de pneumonite](#)).

Conduite et utilisation de machines

ZIIHERA pourrait légèrement influencer la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Les personnes utilisant ZIIHERA ont signalé de la fatigue. La prudence est donc recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Advenant la survenue de symptômes liés à la perfusion, la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines est à déconseiller jusqu'à ce que les symptômes se soient entièrement résolus.

Santé reproductive

Test de grossesse

Avant d'instaurer le traitement par ZIIHERA chez des patientes en âge de procréer, il convient de leur faire passer un test de grossesse pour confirmer l'absence d'une grossesse (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

Contraception

Conseiller aux patientes d'éviter une grossesse pendant qu'elles suivent le traitement par ZIIHERA. Les femmes aptes à procréer qui reçoivent ZIIHERA doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant les 4 mois suivant la dernière dose de ZIIHERA (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

- Fertilité**

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si ZIIHERA avait un effet sur la fertilité.

Système immunitaire

Réactions liées à la perfusion

ZIIHERA peut causer des réactions liées à la perfusion (voir [8 Effets indésirables](#)). Administrer des médicaments appropriés avant chaque perfusion de ZIIHERA, pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Surveiller l'apparition de signes et de symptômes de réactions liées à la perfusion pendant l'administration et une fois la perfusion terminée, si l'état clinique du patient justifie ce suivi. Veiller à ce que des médicaments et appareils appropriés soient disponibles pour traiter les réactions liées à la perfusion immédiatement en cas d'urgence, et gérer les réactions liées à la perfusion selon leur sévérité (voir [Tableau 2 Modification de la dose et de la durée des perfusions en cas de réactions liées à la perfusion](#)).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Compte tenu du mode d'action de ZIIHERA, son administration à une femme enceinte peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de ZIIHERA pendant la gestation chez les humains et chez les animaux. Après la commercialisation d'un autre anticorps ciblant HER2, l'utilisation de cet autre produit pendant la grossesse a donné lieu à des cas d'oligohydramnios et de syndrome d'oligohydramnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, par des anomalies squelettiques ou par la mort du nouveau-né. L'utilisation de ZIIHERA pendant la grossesse est déconseillée.

Faire passer un test de grossesse aux femmes aptes à procréer avant la mise en route du traitement par ZIIHERA. Signaler aux femmes enceintes et aux femmes aptes à procréer que l'exposition à ZIIHERA pendant la grossesse ou dans les 4 mois précédant la conception peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. Conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ZIIHERA et pendant 4 mois après la dernière dose de ZIIHERA (voir [7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive](#)).

Il faut surveiller l'apparition d'un oligohydramnios chez les femmes ayant reçu ZIIHERA pendant la grossesse ou au cours des 4 mois précédant la conception. Advenant la survenue d'un oligohydramnios, il faudra effectuer des épreuves fœtales appropriées selon l'âge gestationnel, conformément aux normes de soins locales.

7.1.2. Allaitement

On ignore si ZIIHERA est sécrété dans le lait maternel chez l'humain. Par ailleurs, l'effet de ZIIHERA sur l'enfant allaité ou sur la production de lait n'est pas connu.

Il faudra choisir soit de cesser l'allaitement soit de cesser le traitement en pesant les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant, les effets indésirables possibles sur l'enfant allaité et les bienfaits du traitement par ZIIHERA pour la mère. Il convient également de tenir compte de la période d'élimination de 4 mois requise après un traitement par ZIIHERA (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.3. Enfants et adolescents

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Des 87 patients atteints d'un cancer des voies biliaires et traités par ZIIHERA à raison de 20 mg/kg, 48,3 % avaient 65 ans ou plus et 4,6 % avaient 75 ans ou plus. Les données tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est requis dans cette population (voir [1.2 Gériatrie](#)).

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont décrits de façon plus détaillée dans d'autres sections de la monographie :

- Toxicité embryofœtale (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes et 7 Mises en garde et précautions](#))
- Dysfonction ventriculaire gauche (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Réactions liées à la perfusion (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Pneumonite (voir [7 Mises en garde et précautions](#))

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Cancer des voies biliaires HER2-positif localement avancé ou métastatique non résécable, traité précédemment

Le profil d'innocuité de ZIIHERA a été évalué dans le cadre de l'étude HERIZON-BTC-01 qui regroupait 87 patients (cohortes 1 et 2) présentant un cancer des voies biliaires HER2-positif localement avancé ou métastatique non résécable, traité précédemment. Tous les patients avaient reçu au moins une chimiothérapie antérieure à base de gemcitabine (voir [14 Études cliniques](#)). Les patients ont reçu ZIIHERA par voie intraveineuse à raison de 20 mg/kg une fois tous les cycles de 2 semaines. Le traitement par ZIIHERA leur a été administré jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Parmi les 87 patients ayant reçu ZIIHERA, 43,7 % y ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 23 % y ont été exposés pendant plus d'un an.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (chez au moins 20 % des patients) ont été les suivants : diarrhée (46 %), réactions liées à la perfusion (33,3 %), douleurs abdominales (26,4 %), anémie (25,3 %), fatigue (24,1 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (19,5 %) et hausse du taux d'aspartate aminotransférase (19,5 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 52,9 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents, c'est-à-dire survenus chez au moins 2 % des patients, ont été les suivants : ictere cholestatique, pneumonie, cholangite, obstruction biliaire, sepsie, obstruction gastrique, diarrhée, hausse du taux d'alanine aminotransférase, fatigue, bactériémie et ictere. Dans le cas de trois patients, les effets indésirables suivants ont été mortels : une insuffisance hépatique, une hématémèse et un syndrome de défaillance multiviscérale, respectivement.

La survenue d'un effet indésirable a mené à l'arrêt définitif du traitement chez 2,3 % des patients. Les effets indésirables ayant motivé l'arrêt définitif du traitement comprenaient une baisse de la fraction d'éjection (1,1 %) et une pneumonite (1,1 %).

Il a fallu interrompre l'administration des doses en raison d'un effet indésirable chez 25,3 % des patients. Les effets indésirables qui ont nécessité l'interruption des doses étaient les réactions liées à la perfusion (25,3 %) et l'extravasation (1,1 %). Chez 3,4 % des patients, il a fallu réduire la dose en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose comprenaient la diarrhée (2,3 %), les nausées (1,1 %) et une diminution du poids (1,1 %). Il a fallu cesser temporairement ou retarder l'administration des doses en raison d'un effet indésirable chez 42,5 % des patients. Les effets indésirables ayant motivé l'arrêt temporaire ou le report des doses le plus fréquemment (chez au moins 5 % des patients) ont été les suivants : diarrhée (5,7 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (5,7 %) et hausse du taux d'aspartate aminotransférase (5,7 %).

Le tableau 7 affiche les effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients. La fréquence des

effets indésirables signalés est dérivée de la totalité des événements indésirables survenus en cours de traitement, quel que soit le lien de causalité déterminé par le chercheur.

Tableau 7 – Effets indésirables (incidence ≥ 10 %) chez les patients présentant un cancer des voies biliaires HER2-positif localement avancé ou métastatique non résécable, traité précédemment, et ayant reçu ZIIHERA en monothérapie lors de l'étude HERIZON-BTC-01

Classification par système organique / Effet indésirable (terme privilégié)*	ZIIHERA N = 87	
	Tous grades confondus n (%)	Grades ≥ 3 n (%)
Affections cardiaques		
Baisse de la fraction d'éjection	11 (12,6)	3 (3,4)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	40 (46)	7 (8)
Douleurs abdominales ^a	23 (26,4)	1 (1,1)
Nausées	14 (16,1)	1 (1,1)
Vomissements	14 (16,1)	1 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^b	21 (24,1)	3 (3,4)
Pyrexie	14 (16,1)	0 (0)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	22 (25,3)	11 (12,6)
Investigations		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	17 (19,5)	5 (5,7)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	17 (19,5)	4 (4,6)
Diminution du poids	12 (13,8)	0 (0)
Hausse de la bilirubinémie	10 (11,5)	2 (2,3)
Hausse de la phosphatase alcaline dans le sang	9 (10,3)	4 (4,6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Réactions liées à la perfusion	29 (33,3)	1 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		

Diminution de l'appétit	13 (14,9)	0 (0)
Hypokaliémie	11 (12,6)	5 (5,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption ^c	16 (18,4)	0 (0)
Prurit	11 (12,6)	0 (0)
Affections vasculaires		
Hypertension artérielle	10 (11,5)	6 (6,9)

*Grades de sévérité selon la version 5 de la classification CTCAE

^a Compris sous cette rubrique : douleurs abdominales et douleurs abdominales hautes

^b Compris sous cette rubrique : asthénie et fatigue

^c Compris sous cette rubrique : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapulaire, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et urticaire

Renseignements supplémentaires concernant certains des effets indésirables dans la population regroupée pour évaluer l'innocuité (N = 233)

La description des effets indésirables présentée ci-après est fondée sur les données regroupées concernant l'innocuité de ZIIHERA et tirées de l'exposition de 233 patients au médicament. Ces patients ont reçu ZIIHERA comme monothérapie à raison de 20 mg/kg par voie intraveineuse une fois toutes les 2 semaines dans le cadre de deux études ouvertes à groupe de traitement unique (ZWI-ZW25-101 et HERIZON-BTC-01), auxquelles ont participé 109 patients présentant un cancer des voies biliaires et 124 patients atteints de cancers différents. Parmi les 233 patients ayant reçu ZIIHERA, 39 % y ont été exposés pendant 6 mois ou plus, et 18 % y ont été exposés pendant plus d'un an.

Diarrhée

La survenue d'une diarrhée a été signalée chez 48,5 % des patients ayant reçu ZIIHERA. L'incidence de cas de grade 3 a été de 5,2 % et aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été observé. Le délai médian avant la première survenue a été de 10 jours et le délai médian de résolution a été de 3 jours. La diarrhée a nécessité une réduction de la dose de ZIIHERA chez 1,3 % des patients et on a dû différer ou cesser temporairement l'administration de la dose en raison de la diarrhée chez 1,3 % des patients. Il n'y a eu aucun cas d'arrêt définitif du traitement attribuable à une diarrhée.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 30,5 % des patients traités par ZIIHERA. Une réaction de grade 3 liée à la perfusion a été signalée chez un seul patient (0,4 %). Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé. Le délai de survenue médian de la réaction après la première dose était de 1 jour. Toutes les réactions liées à la perfusion se sont estompées. Aucune des réactions liées à la perfusion n'a nécessité une réduction de la dose de ZIIHERA. Une réaction liée à la perfusion a occasionné l'interruption de la perfusion chez 25,3 % des patients et l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient (0,4 %) (voir 7 Mises en garde et précautions, Réactions liées à la perfusion).

Dysfonction ventriculaire gauche

Treize cas de baisse de la FEVG ont été observés chez 10 patients (4,3 %) et deux de ces cas ont été considérés graves. L'incidence de cas de grade 3 signalés a été de 1,3 %; aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été observé. Le délai médian avant la première survenue a été de 170,5 jours et le délai médian de

résolution a été de 27 jours. La dose de ZIIHERA a été réduite chez 1 patient (0,4 %), l'administration de la dose a été différée chez 5 patients (2,1 %) et le traitement par ZIIHERA a été interrompu de façon définitive chez 2 patients (0,9 %) (voir 7 Mises en garde et précautions, Dysfonction ventriculaire gauche).

Pneumonite

Une pneumonite de grade 3 a été signalée chez 1 patient (0,4 %) ayant reçu ZIIHERA. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été observé. Le délai avant la première survenue a été de 223 jours. L'administration des doses de ZIIHERA a cessé temporairement puis de façon définitive chez 1 patient (0,4 %) (voir 7 Mises en garde et précautions, Pneumonite).

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables cliniquement importants suivants ont été signalés chez moins de 10 % des patients présentant un cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique non résécable et ayant reçu ZIIHERA en monothérapie lors de l'étude HERIZON-BTC-01 :

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire

Affections gastro-intestinales : ascite, entérite, hématémèse, hématochézie, méléna, obstruction gastrique, stomatite

Affections du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Infections et infestations : bactériémie, pneumonie, sepsie

Investigations : baisse du nombre de neutrophiles, baisse de la numération plaquettaire, hausse de la créatininémie, hausse du taux de lacticodéshydrogénase dans le sang

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypoalbuminémie

Troubles du système nerveux : neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythrodyssthésie palmo-plantaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, épanchement pleural

Affections vasculaires : hypotension

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Les valeurs de laboratoire anormales obtenues lors de l'étude HERIZON-BTC-01 sont résumées au tableau 8.

Tableau 8 – Anomalies des analyses de laboratoire ($\geq 20\%$) s'étant aggravées par rapport au départ chez les sujets de l'étude HERIZON-BTC-01 présentant un cancer des voies biliaires HER2-positif localement avancé ou métastatique non résécable et ayant reçu ZIIHERA

Anomalies relevées dans les analyses de laboratoire*	ZIIHERA N = 87	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hématologie		
Baisse de l'hémoglobine	88,5	14,9
Baisse de la numération lymphocytaire	46,5	7,0
Baisse de la numération plaquettaire	29,1	1,2
Baisse de la leucocytémie	24,4	1,2
Baisse du nombre de neutrophiles	22,1	2,3
Biochimie		
Hausse du taux de lacticodéshydrogénase dans le sang	54,1	0
Baisse de l'albuminémie	55,8	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	46,5	9,3
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	45,3	8,1
Hausse du taux de phosphatase alcaline dans le sang	43,0	5,8
Baisse du taux de sodium dans le sang	38,4	14,0
Baisse du taux de potassium dans le sang	34,9	5,8
Baisse du taux de calcium dans le sang	26,7	1,3
Hausse de la bilirubinémie	25,6	8,1
Hausse du taux d'acide urique dans le sang	22,4	0
Hausse de la créatininémie	22,1	1,2

L'incidence pour chaque analyse est basée sur le nombre de patients pour lesquels on détenait les données de laboratoire initiales et au moins un résultat de laboratoire obtenu en cours d'étude (plage de 75 à 87).

*Grades de sévérité selon la version 5 de la classification CTCAE

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Renseignements non disponibles.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique n'a été effectuée dans le but précis d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses associé à l'utilisation du zanidatamab. D'après les connaissances acquises, le zanidatamab est un anticorps qui ne devrait pas avoir d'impact sur les isoenzymes du cytochrome P450. Par ailleurs, le zanidatamab n'a pas d'effet connu sur les mécanismes liés aux cytokines pro-inflammatoires, notamment sur ceux susceptibles d'avoir un impact sur les propriétés pharmacocinétiques des médicaments coadministrés.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction de ZIIHERA avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

ZIIHERA est un anticorps bispécifique dirigé contre le HER2 qui se lie à deux sites extracellulaires sur la protéine HER2. La liaison du zanidatamab au HER2 donne lieu à une internalisation, ce qui mène à une réduction des récepteurs à la surface des cellules tumorales. Le zanidatamab induit une cytotoxicité dépendant du complément (CDC), une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) et une phagocytose cellulaire dépendant des anticorps (ADCP). Ces actions du zanidatamab provoquent l'inhibition de la croissance tumorale et la mort des cellules *in vitro* et *in vivo*.

10.2. Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque :

L'administration du zanidatamab à raison de 20 mg/kg toutes les 2 semaines n'a pas allongé l'intervalle QTc d'une façon cliniquement pertinente chez des patients qui présentaient des cancers localement avancés ou métastatiques non résécables exprimant HER2.

Analyses du rapport entre l'exposition et les réactions :

Les rapports entre l'exposition et les réactions ne sont pas connus.

10.3. Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du zanidatamab affichaient une cinétique non linéaire, la clairance (CL) étant plus rapide aux doses peu élevées allant de 5 à 30 mg/kg. Après la première dose, la moyenne géométrique de la C_{\max} de zanidatamab était proportionnelle à la dose, augmentant avec les doses croissantes, alors que l'exposition systémique totale ($ASC_{0-\infty}$) était plus que proportionnelle à la dose au fil des doses croissantes.

La pharmacocinétique du zanidatamab après son administration par perfusion intraveineuse à des patients dont le cancer exprimait HER2 a été évaluée en réalisant une analyse de la pharmacocinétique de population à partir des données de 279 participants. D'après cette analyse et la demi-vie ($t_{1/2}$) estimative de 21 jours, il faudrait environ 3,5 mois (c'est-à-dire, 5 demi-vies) pour atteindre un état d'équilibre après l'administration de doses multiples de zanidatamab. La C_{\min} moyenne (écart type) du rapport d'accumulation du zanidatamab administré à raison de 20 mg/kg toutes les 2 semaines à des patients présentant un cancer des voies biliaires était de 3,35 (1,25) à l'état d'équilibre.

Les paramètres pharmacocinétiques du zanidatamab observés après l'administration de doses uniques et de doses multiples pendant l'étude HERIZON-BTC-01 sont affichés au tableau 9.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du zanidatamab après l'administration de doses uniques et de doses multiples à raison de 20 mg/kg toutes les 2 semaines chez des patients présentant un cancer des voies biliaires

Cycle	C_{\max} (mcg/mL)	C_{\min} (mcg/mL)	$ASC_{0-\tau}$ (jours*mcg/mL)	CL linéaire (L/h)	Vd (L)
Dose unique N = 87	414,256 (86,404)	72,987 (30,839)	2058,029 (554,546)	0,0110 (0,00370)	8,16 (3,23)
État d'équilibre N = 87	638,651 (151,067)	224,733 (89,905)	4680,317 (1476,033)		

Les données basées sur l'analyse de la pharmacocinétique de population sont exprimées comme moyennes (écart type).
Abréviations : $ASC_{0-\tau}$ = aire sous la courbe pendant l'intervalle posologique; CL = clairance; C_{\max} = concentration maximale; C_{\min} = concentration minimale; Vd = volume de distribution.

Note : Le modèle pharmacocinétique de population comprend la CL linéaire ainsi que l'élimination non linéaire où $K_m = 8,92 \mu\text{g/mL}$ et $V_{max} = 4,37 \mu\text{g/mL/jour}$.

Absorption

Le zanidatamab s'administre par voie intraveineuse et par conséquent, sa biodisponibilité est normalement immédiate et entière.

Distribution

À la suite de son administration par voie intraveineuse, le zanidatamab subit une élimination biphasique de la circulation. D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, le volume de distribution moyen (écart type) du zanidatamab est d'environ 8,16 (3,23) L.

Métabolisme

Le zanidatamab est normalement métabolisé en petits peptides par catabolisme.

Élimination

D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, les participants présentant un cancer des voies biliaires afficheraient typiquement une CL de 0,0110 L/h (0,00370) et une demi-vie ($t_{1/2}$) estimative d'environ 21 jours pour le zanidatamab administré à raison de 20 mg/kg toutes les 2 semaines à l'état d'équilibre.

Populations et états pathologiques particuliers

D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du zanidatamab selon l'âge (sujets de 24 à 88 ans), le sexe, la race (sujets blancs, noirs, asiatiques), la taille de la tumeur (12 à 313 mm), l'expression de HER2 (0 à 3+ d'après l'immunohistochimie), la concentration soluble dans le domaine extracellulaire (ECD) de HER2, et le poids corporel (sujets de 35,4 kg à 128 kg).

- **Insuffisance hépatique** : D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du zanidatamab en présence d'une légère atteinte hépatique (bilirubine totale \leq la limite supérieure de la normale [LSN] et AST $>$ LSN, ou bilirubine totale entre 1 et 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST). Les propriétés pharmacocinétiques du zanidatamab ne sont pas connues dans le cas de patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5 à \leq 3 x LSN et tout taux d'AST) ou grave (bilirubine totale $>$ 3 x LSN et tout taux d'AST).
- **Insuffisance rénale** : D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du zanidatamab en présence d'une atteinte rénale légère ou modérée (DFGe de 30 à 89 mL/min, calculé à l'aide de la formule CKD-EPI). Les propriétés pharmacocinétiques du zanidatamab ne sont pas connues dans le cas de patients présentant une insuffisance rénale marquée ou une néphropathie au stade terminal, avec ou sans hémodialyse.

10.4. Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Il n'existe pas suffisamment de données pour caractériser la réponse anticorps anti-zanidatamab et les effets de ces anticorps sur la pharmacocinétique et sur la pharmacodynamie ni leur effets sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Entreposer les fioles non ouvertes dans la boîte d'origine, à une température de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler.

Solution reconstituée

Du point de vue microbiologique, la solution reconstituée devrait être utilisée immédiatement. Autrement, elle pourra être conservée à la température ambiante ou au réfrigérateur (température de 2 °C à 8 °C) pendant 4 heures au maximum.

Solution diluée

Du point de vue microbien, le produit devrait être utilisé immédiatement. Autrement, il pourra être conservé à la température ambiante pendant 12 heures au maximum ou au réfrigérateur (température de 2 °C à 8 °C) pendant 24 heures au maximum, à compter du moment de la reconstitution.

Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

12. Particularités de manipulation du produit

Il faut utiliser une technique aseptique pour la reconstitution et la dilution de ZIIHERA.

Éviter de congeler le produit (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

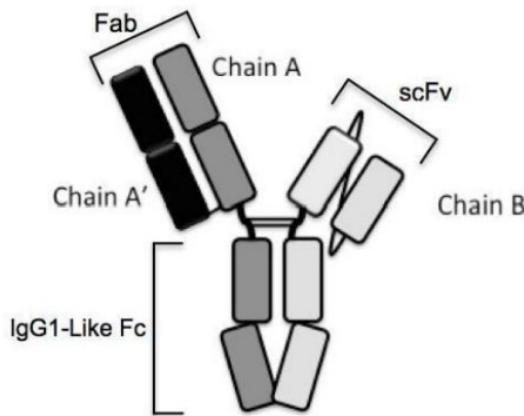
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : zanidatamab

Nom chimique : anticorps bispécifique recombinant reconnaissant HER2

Formule moléculaire et masse moléculaire relative : $C_{5553}H_{8545}N_{1482}O_{1726}S_{36}$ (aglycosylé; ponts disulfures dans toutes les cystéines); 127 718,4 daltons (pour la glycoforme GOF/GOF prédominante)

Structure :



Abréviations : Fab = *Fragment antigen-binding*; Fc = fraction cristallisable; IgG1 = anticorps immunoglobuline G isotype 1; scFv = *Single-chain variable fragment*; fragment variable à chaîne unique

Propriétés physicochimiques : ZIIHERA est une poudre blanche lyophilisée.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Cancer des voies biliaires HER2-positif (IHC 3+) localement avancé ou métastatique non résécable, traité précédemment

Tableau 10 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques portant sur le cancer des voies biliaires

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (plage)	Sexe
HERIZON-BTC-01	Étude de phase II multicentrique ouverte, à groupe de traitement unique	20 mg/kg, par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines	n = 62	64 ans (38 à 79 ans)	Femmes : 55 %

L'efficacité de ZIIHERA a été évaluée dans la cohorte 1 (n = 62) de l'étude HERIZON-BTC-01, une étude multicentrique ouverte comportant un seul groupe de traitement constitué de patients présentant un cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique non résécable. Ces patients avaient reçu précédemment au moins une chimiothérapie systémique à base de gémcitabine pour traiter le cancer avancé, et leur tumeur était HER2-positive (IHC 3+) selon l'analyse d'un laboratoire central. Les patients devaient avoir une fonction cardiaque adéquate (définie comme une FEVG ≥ 50 %).

Les patients ont reçu ZIIHERA par voie intraveineuse à raison de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines. Le traitement par ZIIHERA leur a été administré jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Les principaux paramètres d'efficacité étaient le taux de réponse objective confirmé (TROc) et la durée de la réponse (DR) tels que déterminés par un comité d'examen indépendant central, en fonction de la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

L'âge médian des sujets était de 64 ans (plage de 38 à 79 ans), 47 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus; 55 % des sujets étaient de sexe féminin; 61 % étaient asiatiques et 31 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 (32 %) ou 1 (68 %) au départ. Un peu plus de la moitié (53 %) des patients avaient un cancer de la vésicule biliaire, 27 % présentaient un cholangiocarcinome intrahépatique et 19 % avaient un cholangiocarcinome extrahépatique. La proportion de patients ayant reçu plus d'une thérapie précédemment pour traiter leur maladie métastatique ou localement avancée était de 40 %. Les traitements antérieurs les plus courants, autres que la gémcitabine, étaient les suivants : cisplatine (76 %), traitement à base de fluoropyrimidine (32 %), inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 (26 %) et oxaliplatin (16 %).

Les résultats concernant l'efficacité sont résumés au tableau 11.

Tableau 11 – Résultats de l'étude HERIZON-BTC-01 concernant l'efficacité

Paramètre d'efficacité*	ZIIHERA N = 62
Taux de réponse objective confirmé (TROc)	
n	32
% (IC à 95 %)	51,6 (38,6 à 64,5)
Réponse complète, n (%)	2 (3,2)
Réponse partielle, n (%)	30 (48,4)
Durée de la réponse (DR)†	N = 32
Médiane, mois (IC à 95 %)	14,9 (7,4 à NE)

*Évalué par le comité d'examen indépendant central

†D'après l'estimation de Kaplan-Meier

NE = non estimable

Données recueillies jusqu'au 28 juillet 2023

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Lors d'une étude toxicologique de 13 semaines à doses répétées menée auprès de macaques de Buffon, où les sujets recevaient jusqu'à 150 mg/kg par voie intraveineuse chaque

semaine, le traitement par ZIIHERA a été associé à des cas non sévères et passagers de selles molles ou liquides.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir mutagène de ZIIHERA.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le pouvoir cancérogène de ZIIHERA.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Aucune étude portant sur la toxicité de ZIIHERA pour la reproduction et le développement n'a été effectuée. Aucune étude concernant l'effet de ZIIHERA sur la fertilité n'a été réalisée. Lors d'une étude toxicologique à doses répétées menée auprès de macaques de Buffon, où les mâles et les femelles recevaient jusqu'à 150 mg/kg chaque semaine, ZIIHERA n'a eu aucun effet sur les organes génitaux au cours des 13 semaines de traitement.

Renseignements destinés aux patients

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ZIIHERA®**

zanidatamab pour injection

Les présents renseignements destinés aux patients sont rédigés pour la personne qui prendra **ZIIHERA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Les renseignements présentés ci-après sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **ZIIHERA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

ZIIHERA peut nuire à l'enfant à naître. Si vous devenez enceinte ou croyez l'être pendant le traitement par ZIIHERA, dites-le à votre fournisseur de soins de santé immédiatement.

- Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, votre fournisseur de soins de santé devrait vous faire passer un test de grossesse avant la mise en route de votre traitement par ZIIHERA.
- Les femmes en mesure de devenir enceintes devront utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ZIIHERA et pendant 4 mois après la dernière dose.

À quoi sert ZIIHERA?

Pour l'indication/les indications ci-dessous, ZIIHERA a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- ZIIHERA s'emploie pour traiter les adultes ayant un cancer des voies biliaires si :
 - la protéine HER2 est présente en abondance (cancer des voies biliaires HER2-positif), et
 - le cancer s'est répandu dans les tissus environnants (localement avancé) ou a atteint d'autres parties du corps (métastatique) ou
 - le cancer est réapparu ou s'est aggravé après une chimiothérapie reçue précédemment ou vous avez dû cesser le traitement entrepris précédemment.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne ZIIHERA?

ZIIHERA est un médicament qui contient la substance active appelée zanidatamab. Le zanidatamab est un anticorps bispécifique qui s'attache à des protéines ou antigènes particuliers sur les cellules cancéreuses. Il reconnaît une protéine appelée HER2 (acronyme de *human epidermal growth factor receptor 2*) et s'y attache. La protéine HER2 se trouve en grandes quantités à la surface de certaines cellules cancéreuses, où elle stimule leur croissance. En s'attachant au récepteur HER2 sur les cellules cancéreuses, ZIIHERA pourrait ralentir ou freiner la croissance des cellules cancéreuses, ou pourrait même les tuer.

Les ingrédients de ZIIHERA sont :

Ingédient médicinal : zanidatamab

Ingédients non médicinaux : acide succinique, eau pour préparations injectables, polysorbate 20, saccharose, succinate sodique anhydre (succinate disodique)

ZIIHERA se présente sous la forme posologique suivante :

Une fiole de poudre contient 300 mg de zanidatamab.

Après reconstitution, une fiole à dose unique contient 50 mg/mL de zanidatamab.

N'utilisez pas ZIIHERA dans le cas suivant :

- Vous êtes allergique au zanidatamab ou à tout autre ingrédient de ZIIHERA.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ZIIHERA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez un essoufflement, une toux, de la fatigue, une enflure des chevilles ou des jambes, des battements cardiaques irréguliers, une soudaine prise de poids, des étourdissements ou une perte de connaissance. Ces symptômes pourraient signaler un problème où le cœur ne parvient pas à pomper le sang adéquatement (une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche). Votre médecin vérifiera le fonctionnement de votre cœur avant d'instaurer le traitement par ZIIHERA.
- si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous croyez être enceinte ou si vous et votre partenaire prévoyez avoir un enfant.
 - Avisez votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte durant le traitement par ZIIHERA ou pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement.
 - Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter durant le traitement par ZIIHERA et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement, car cela pourrait nuire à l'enfant.

Autres mises en garde :

- **Réactions à la perfusion**

Des réactions à la perfusion pourraient se produire. Votre médecin ou le personnel infirmier surveillera l'apparition d'effets secondaires pendant et après votre perfusion, au besoin. Si vous présentez une réaction grave, il se peut que votre médecin mette fin au traitement par ZIIHERA.

- **Contraception**

ZIIHERA pourrait avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Il vous faut utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ZIIHERA et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement. Consultez votre médecin pour connaître la meilleure méthode de contraception dans votre cas.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il se peut que vous éprouviez de la fatigue après la perfusion de ZIIHERA. Le cas échéant, évitez de prendre le volant ou d'utiliser des outils ou des machines.

- **Enfants et adolescents**

L'utilisation de ZIIHERA est déconseillée chez les enfants ou adolescents, car il n'a pas été mis à l'essai dans ce groupe d'âge.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser ZIIHERA :

ZIIHERA vous sera administré par un/e professionnel/le de la santé à l'hôpital ou à la clinique.

Dose habituelle :

- ZIIHERA est administré goutte à goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) une fois toutes les deux semaines.
- La quantité de médicament administrée dépendra de votre poids et sera déterminée par votre médecin.
- La durée de la perfusion pourrait être différente lors des doses subséquentes, selon votre tolérance.
- Le nombre de perfusions que vous recevrez dépendra de votre réponse au traitement et de votre tolérance.
- Avant chaque perfusion de ZIIHERA, il se peut que votre professionnel de la santé vous donne des médicaments pour aider à prévenir les réactions à la perfusion.

Ne cessez pas de suivre le traitement sans avoir consulté votre médecin d'abord. Il est important de recevoir toutes les perfusions qui vous ont été recommandées par l'équipe chargée de votre traitement.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZIIHERA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez ou ratez votre rendez-vous pour recevoir la perfusion de ZIIHERA, contactez votre professionnel de la santé pour fixer un autre rendez-vous le plus tôt possible.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de ZIIHERA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez présenter lorsque vous prenez ZIIHERA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleur à l'estomac
- nausées (envie de vomir)
- vomissements
- fatigue
- diminution de l'appétit
- éruption
- nombre peu élevé de globules rouges – révélé par les tests sanguins (anémie)
- fonction hépatique (du foie) anormale – révélée par les tests sanguins

Si l'un ou l'autre des effets secondaires ci-dessus survient après le traitement par ZIIHERA, avisez votre médecin sans tarder et dites-lui que vous avez reçu ZIIHERA.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (le cas échéant) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquents			
Réactions liées à la perfusion du médicament, manifestées par des symptômes légers ou plus sévères : nausées, fièvre, frissons, fatigue, mal de tête, perte d'appétit, douleurs articulaires et musculaires, bouffées de chaleur		X	X
Fréquents			
Problèmes cardiaques : essoufflement, toux, fatigue, enflure des chevilles ou des jambes, battements cardiaques irréguliers, soudaine prise de poids, étourdissements ou perte de connaissance		X	X
Peu fréquents			
Problèmes pulmonaires (pneumonite) : symptômes tels qu'une toux sèche ou un essoufflement, ou apparition ou aggravation d'autres problèmes respiratoires pouvant signaler un problème pulmonaire		X	X

En cas de symptômes ou d'effets secondaires incommodants non mentionnés dans le présent document ou si un symptôme ou effet s'aggrave au point de vous empêcher d'exécuter vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télecopieur; ou
- en téléphonant au numéro sans frais 1 866 234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

ZIIHERA sera entreposé par les professionnels de la santé à l'hôpital ou à la clinique où vous recevez le traitement. Voici les consignes à suivre pour l'entreposage :

- Éviter d'utiliser ZIIHERA après la date limite indiquée sur la boîte et sur l'étiquette de la fiole près de la mention « EXP ». La date limite d'utilisation correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver au réfrigérateur (température de 2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.
- Entreposer les fioles dans la boîte d'origine.
- La solution diluée devrait être utilisée immédiatement après sa préparation.

Pour en savoir plus sur ZIIHERA :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant www.jazzpharma.com ou peut être obtenu en téléphonant au numéro sans frais 1 800 520-5568.

Le présent feuillet a été rédigé par Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

Date d'approbation : le 15 janvier 2026